FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT 2024

FOCUS

Le nirsévimab protège-t-il le nourrisson contre l'hospitalisation due au VRS ?

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal qui peut être administré en dose unique aux nouveau-nés et aux enfants jusqu'à l'âge d'un an, au cours de leur première saison du VRS. Chez les enfants à haut risque, une administration est également recommandée au cours de la deuxième année de vie. Le nirsévimab réduit le nombre d'hospitalisations liées au VRS et présente un profil de sécurité acceptable.

Vaccination contre la grippe : automne-hiver 2024-2025

Quels vaccins antigrippaux seront disponibles cette année ? Quand commencer la vaccination ? Et quels sont les groupes cibles prioritaires ? Tout ce que vous devez savoir pour la saison grippale 2024-2025.

Le point sur la cladribine (Mavenclad®), 5 ans après sa commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:
Une mise en garde a été émise concernant le risque d'une atteinte hépatique rare mais potentiellement grave liée à la cladribine (Mavenclad®), qui est utilisée dans certaines formes de sclérose en plaques.

Le point sur l'ocrélizumab (Ocrevus ®), 5 ans après sa commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation :
L'ocrélizumab est utilisé dans certaines formes de sclérose en plaques et est le *seul* médicament approuvé pour la SEP primaire progressive. Son profil de sécurité à long terme a fait l'objet d'études complémentaires. Des données rassurantes ont été obtenues concernant un signal antérieur d'augmentation du nombre de cancers et aucun nouvel effet indésirable majeur n'a été constaté.

Le point sur le sarilumab (Kevzara®), 5 ans après sa commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:
Les études de suivi apportent plus de clarté sur les risques et de nouvelles indications sont étudies.

ACTUALITÉS

L'EMA dit non au lécanémab contre l'Alzheimer : pourquoi ?

Le 25 juillet, l'EMA a rendu un avis négatif concernant la demande d'autorisation du lécanémab (Leqembi®), un médicament contre la maladie d'Alzheimer. Cet avis de l'EMA a été fortement relayé par les médias. **L'efficacité clinique du lécanémab apparaît très limitée et les risques sont réels**.

Arrêt de remboursement du Xarelto® 10, 15 et 20 mg (rivaroxaban) : que faire ?

Fin juin 2024, Bayer annonçait la fin du remboursement pour le Xarelto® 10, 15 et 20 mg à partir du 1er septembre 2024. Les conséquences pour le patient pouvent être importantes. Qu'est-ce que cela implique concrètement pour vous, en tant que médecin ou pharmacien ?

Le Répertoire "édition 2024" : dernière série de chapitres mis à jour

L'introduction ainsi que les chapitres suivants du Répertoire viennent d'être mis à jour et publiés**: Sang et coagulation, Gynéco-obstétrique, Douleur et fièvre, Système nerveux, Oto-rhino-laryngologie et Médicaments divers**. Voici un aperçu

des principales modifications et nos remerciements aux experts.

AUDITORIUM

Nouvel e-learning : Folia Quiz – Eczéma atopique

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveauté en première ligne

- nirsévimab (Beyfortus®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée

- angiotensine II (Giapreza®▼)
- elranatamab (Elrexfio®▼)
- ustékinumab (Uzpruvo®)

Arrêts de remboursement

- épinéphrine (Adrenaline Sterop® et Adrenaline (Tartrate) Sterop®)
- rivaroxaban (Xarelto®)

Arrêts de commercialisation

- diflucortolone + isoconazole (Travocort®)
- éfavirenz (Efavirenz Mylan®)
- penciclovir (Vectavir®)
- pralsétinib (Gavreto®)

Indisponibilités critiques

- olanzapine pour injection IM (Zypadhera®)

Le nirsévimab protège-t-il le nourrisson contre l'hospitalisation due au VRS ?

Message clé

- Le nirsévimab est un anticorps monoclonal qui peut être administré chez la plupart des enfants en une dose unique au cours de leur première saison de VRS. Ce n'est que chez les enfants à haut risque que le nirsévimab est recommandé aussi bien pendant la première que pendant la deuxième année de vie.
- Deux études randomisées de phase III et un « *rapid review* » du KCE montrent que le nirsévimab est efficace, tant chez les nourrissons prématurés que les nourrissons nés à terme, pour prévenir l'infection par le VRS (efficacité de 75%) et/ou l'hospitalisation due à une infection par le VRS (efficacité de 79%)[1-3].
- L'étude ouverte HARMONIE confirme les conclusions du rapport KCE et conclut aussi que l'administration du nirsévimab est associée à une réduction du risque d'hospitalisation liée au VRS (efficacité de 83,2%) [4].
- Il existe désormais deux stratégies de prévention du VRS : la vaccination maternelle pendant la grossesse avec le vaccin Abrysvo® ou l'administration de nirsévimab au jeune nourrisson. Selon l'Avis (9760) du CSS, il est possible de choisir entre l'une de ces deux stratégies chez la plupart des nourrissons. Dans certains cas spécifiques (par exemple chez les nourrissons à haut risque), il pourrait être envisagé d'administrer du nirsévimab aux nourrissons nés de mères vaccinées. Le CSS recommande également de remplacer le palivizumab par le nirsévimab chez les enfants à haut risque.
- Le nirsévimab est actuellement remboursé, contrairement au vaccin Abrysvo® (situation au mois d'août 2024).

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Le VRS est une cause majeure d'infections virales des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de 2 ans. Dans les pays à revenu élevé, 26,2% des enfants sont infectés par le VRS au cours de leur première année de vie. Le taux d'hospitalisations associées au VRS varie entre 1,8% et 2,2% chez les enfants de moins d'un an[5,6].
- L'anticorps monoclonal nirsévimab a été autorisé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour la prévention du VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de VRS. Contrairement au pavilizumab, le nirsévimab ne doit être administré au nourrisson qu'une seule fois au cours d'une saison de VRS, ayant une durée d'action de 5 mois.
- Dans deux études randomisées de phase III, le nirsévimab était associé à une réduction significative du nombre de cas d'infections des voies respiratoires inférieures à VRS. Dans la première étude (étude Nirsevimab), qui portait sur des nourrissons prématurés (âge gestationnel compris entre 29 et 35 semaines), l'efficacité était de 70,1% pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures à VRS et de 78,4% pour la prévention des hospitalisations[1]. Ce qui correspond à des NNT (number needed to treat) de respectivement 15 et 31. La deuxième étude randomisée (étude MEDLEY), qui portait sur des nourrissons peu prématurés (semaine 35 d'âge gestationnel) et des nourrissons nés à terme, a montré une efficacité de 76,4% (NNT de 24) pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures à VRS et de 76,8% (NNT de 67) pour la prévention des hospitalisations associées au VRS[2].
- Une analyse par le KCE[3] de ces deux études randomisées de phase III conclut, après avoir regroupé les résultats, que le nirsévimab a une efficacité de 75% (NNT de 19) contre les infections des voies respiratoires inférieures confirmées par le VRS et de 79% contre les hospitalisations associées au VRS (NNT de 47).
- Le présent article se penche sur l'étude HARMONIE, une étude menée en conditions réelles, récemment publiée, qui n'a pas encore été abordée dans l'analyse du KCE[4].

Conception de l'étude

- L'étude HARMONIE est une étude pragmatique, ouverte, sponsorisée par le fabricant, menée entre août 2022 et février 2023 dans 253 centres différents en France, en Allemagne et en Grande-Bretagne, et ayant comparé le traitement par nirsévimab aux soins habituels (pas de traitement préventif).
- Ont été inclus des enfants âgés de 12 mois ou moins, nés à un âge gestationnel de 29 semaines ou plus. L'étude incluait donc aussi bien des enfants nés prématurément que des enfants nés à terme.
- Le critère d'évaluation primaire était l'hospitalisation pour une infection des voies respiratoires inférieures à VRS. La survenue d'une infection très grave des voies respiratoires inférieures à VRS était un critère d'évaluation secondaire (saturation en oxygène < 90% et nécessité d'une supplémentation en oxygène).
- Les effets indésirables non graves ont été enregistrés et évalués jusqu'à 31 jours après l'administration du médicament. Les effets indésirables graves ou les effets indésirables spécifiques tels que réactions allergiques ou thrombopénie ont été évalués jusqu'à 12 mois après le traitement.

Résultats en bref

- Au total, 8 058 enfants ont été inclus, dont 4 037 ont reçu du nirsévimab et 4 021 les soins habituels (pas de traitement préventif). 85,2% de ces enfants étaient nés à un âge gestationnel de 37 semaines ou plus. Une proportion significative d'enfants était donc née à terme, ce qui rend cette population représentative de la population en pratique quotidienne selon les auteurs.
- Dans le groupe nirsévimab et dans le groupe témoin, respectivement 11 enfants (0,3%) et 60 enfants (1,5 %) ont été hospitalisés pour une infection des voies respiratoires inférieures à VRS, ce qui correspond à une efficacité de 83,2% (IC à 95% de 67,8 à 92 ; p< 0,001) au cours de la saison VRS 2022-2023 pour éviter l'hospitalisation (number needed to treat ou NNT de 83).
- Dans le groupe nirsévimab et dans le groupe témoin, respectivement 5 enfants (0,1%) et 19 enfants (0,5%) ont été hospitalisés pour une infection à VRS très grave ayant nécessité une supplémentation en oxygène, ce qui correspond à une efficacité de 75,7% (IC à 95% de 32,8 à 92,9 ; p=0,004) (NNT de 250).
- Sécurité : dans le groupe nirsévimab et dans le groupe témoin, des effets indésirables sont survenus chez respectivement 36,8% et 33% des enfants. Dans le groupe nirsévimab, 2,2% de ces effets étaient graves, contre 1,7% dans le groupe témoin (Number Needed to Harm ou NNH de 200).

Limites de l'étude

- L'étude était ouverte, ce qui comporte un risque de biais. Il s'agit d'une étude sponsorisée par le fabricant.
- L'étude ne permet pas de se prononcer sur les effets en termes de mortalité et d'admission en soins intensifs.
- L'étude a été menée au cours d'une période spécifique (la saison VRS 2022-2023), durant laquelle les taux d'infection étaient assez élevés. Plus le risque de base est élevé, plus l'effet d'une intervention sera important, ce qui peut se traduire par un NNT plus faible que lors de saisons VRS « classiques ». Notons toutefois que les résultats sont similaires à ceux des études de phase III ayant évalué le nirsévimab. Le NNT pour prévenir l'hospitalisation était similaire à celui de l'étude MEDLEY, qui elle aussi portait essentiellement sur le traitement de nourrissons nés à terme.
- En raison de la nature pragmatique de l'étude, les enfants à haut risque (voir le tableau 1, tels que définis par le CSS) étaient peu représentés dans cette étude et ce groupe n'a pas été spécifiquement évalué.

Enfants à risque accru d'une forme sévère d'infection à VRS
Maladie pulmonaire chronique du prématuré ayant nécessité une prise en charge médicale (corticothérapie chronique, traitement diurétique ou oxygène d'appoint) à tout moment au cours des six mois précédant le début de la deuxième saison de circulation du VRS.
Cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.
États d'immunosuppression.
Syndrome de Down.
Mucoviscidose.
Maladie neuromusculaire.
Anomalies congénitales des voies respiratoires.

Tableau 1 : enfants à risque tels que définis dans l'Avis du CSS

Que dit le Conseil Supérieur de la Santé (CSS)?

- L'Avis actuel du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a été publié en décembre 2023, avant que les résultats définitifs de l'étude HARMONIE ne soient disponibles.
- Il convient de noter que ces recommandations sont temporaires et qu'elles seront mises à jour lorsque de nouvelles données pertinentes sur les deux outils de prévention.
- Les deux nouvelles interventions préventives, le nirsévimab et la vaccination pendant la grossesse (Voir Folia de janvier 2024 sur la vaccination contre le VRS pendant la grossesse), seront disponibles sur le marché belge pour la saison 2024-2025.
- Selon l'Avis du CSS, il est possible de choisir entre l'une de ces deux stratégies chez la plupart des nourrissons, pour la saison 2024-2025. Le CSS n'émet pas de préférence et laisse le choix aux parents ou aux prestataires de soins de santé.
- Le CSS ne recommande pas de combiner les deux produits, sauf dans certaines situations particulières (voir "+ plus d'infos").
- Le nirsévimab peut être administré à la naissance ou au cours du programme de vaccination régulier (rattrapage) à tous les nourrissons de moins d'un an au début de la saison de circulation du VRS, ou dès la naissance pour les nourrissons nés pendant la saison de circulation du VRS. La dose recommandée est de 50 mg chez les bébés de < 5 kg et de 100 mg chez les bébés de ≥ 5 kg.
- Chez les enfants à haut risque, le nirsévimab est recommandé aussi bien pendant la première année de vie que pendant la deuxième année de vie. Une seule administration de nirsévimab est recommandée par saison.
- Le palivizumab et le nirsévimab ne doivent pas être combinés. Le CSS recommande de remplacer le palivizumab par le

nirsévimab, étant donné son calendrier d'administration plus simple.

Commentaires du CBIP

- Plusieurs études randomisées avaient déjà montré que le nirsévimab réduisait le nombre d'infections et d'hospitalisations liées au VRS, tant chez les nourrissons prématurés que chez les nourrissons nés à terme.
- Ceci est confirmé dans l'étude HARMONIE, une étude ouverte menée en conditions réelles. Le nirsévimab a permis d'éviter 1 hospitalisation pour 83 nourrissons traités (NNT).
- Cette étude n'ayant inclus que peu d'enfants prématurés et n'ayant pas fait de distinction en fonction des facteurs de risque, elle permet difficilement de se prononcer sur l'efficacité du nirsévimab dans les groupes à risque (voir le tableau 1).
- L'efficacité du nirsévimab n'a pas été comparée à celle de l'anticorps monoclonal qui existe déjà, à savoir le palivizumab. (Pour information, une *Cochrane Review* de 2021 sur l'efficacité du palivizumab avait trouvé un NNT de 46 pour éviter une hospitalisation liée à un problème respiratoire. Pour éviter un décès, le NNT était de 143).[7]
- Le nirsévimab semble avoir un profil de sécurité acceptable, mais son profil de sécurité après 12 mois et chez les enfants à haut risque n'est pas documenté.
- D'autres études sont nécessaires, comparant la vaccination maternelle (éventuellement en association avec le nirsévimab) au traitement par nirsévimab, en vue de pouvoir déterminer la meilleure stratégie de prévention.
- Le nirsévimab sera remboursé sous conditions (chapitre IV, a priori) :
  - Remboursé une seule fois s'il est utilisé en monothérapie chez un nouveau-né ou un nourrisson de moins de 13 mois au cours de sa première saison de VRS.
  - La mère ne doit pas encore avoir été vaccinée avec le vaccin contre le VRS (Abrysvo®), sauf dans les cas spécifiques précisés dans l'Avis du CSS de décembre 2023 (voir ci-dessus sous " + plus d'infos ").
- À l'heure actuelle, le vaccin contre le VRS (Abrysvo®) n'est pas remboursé (situation au mois d'août 2024).

Noms des spécialités concernées :

- Vaccin contre le VRS pour la femme enceinte : Abrysvo® (voir Répertoire)
- Nirsévimab : Beyfortus®
- Palivizumab : Synagis® (voir Répertoire)

Sources

1 Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med. 2020;383(5):415-25

2 Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med. 2022;386(9):837-46.

3 https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-12/2023-60RSV_Nirsevimab_Infection_Infants.pdf (18 décembre 2023)

4 N Engl J Med 2023;389:2425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2309189 (main study)

5 Y. Li, X. Wang, D. M. Blau, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet, 2022. 399(10340): p. 2047-2064. 10.1016/s0140-6736(22)00478-0

6 J. G. Wildenbeest, M. N. Billard, R. P. Zuurbier, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. Lancet Respir Med, 2023. 11(4): p. 341-353. 10.1016/s2213-2600(22)00414-3

7 Garegnani L, Styrmisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 11. Art. No.: CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2. Accessed 09 July 2024.

Vaccination contre la grippe : automne-hiver 2024-2025

Points clés

- Quatre vaccins antigrippaux seront disponibles : Alpharix-Tetra®, Influvac Tetra® et Vaxigrip Tetra® (tous trois à utiliser à partir de l'âge de 6 mois), et Efluelda Tetra® (indication limitée aux personnes de 60 ans et plus, et remboursement plus restrictif).
- **Comme chaque année,** le **Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** recommande fortement la **vaccination des groupes cibles prioritaires** (en particulier les personnes à risque de complications liées à la grippe) **à partir de la mi-octobre**.
- Le CSS **ne marque pas de préférence** pour un vaccin antigrippal particulier.
- Il reste difficile d'évaluer le bénéfice de la vaccination antigrippale sur la morbidité et la mortalité. L'éventuelle valeur ajoutée du vaccin « à haute dose » n'est pas suffisamment étayée.

Les vaccins de la saison 2024 - 2025

- En Belgique, **quatre vaccins antigrippaux tétravalents** (c'est-à-dire contenant deux composantes de l'influenza A et deux composantes de l'influenza B) seront disponibles :
  - Les vaccins « à dose standard » : **Alpharix-Tetra®, Influvac Tetra® et Vaxigrip Tetra®** (contenant 15 µg d'antigène par souche grippale). Ces vaccins peuvent être utilisés à partir de l'âge de 6 mois, selon le RCP. Ils sont remboursés chez les personnes à haut risque de complications pour lesquelles le CSS recommande fortement la vaccination (voir ci-dessous), et chez les personnes âgées de 50 à 65 ans en bonne santé pour lesquelles le CSS recommande la vaccination sur une base individuelle (voir ci-dessous).
  - Le vaccin « à haute dose » : **Efluelda Tetra®** (contenant 60 µg d'antigène par souche grippale). Dans le RCP, l'indication de ce vaccin est limitée aux personnes de 60 ans et plus. Le vaccin Efluelda® est remboursé lorsqu'il est prescrit par un médecin et utilisé (1) chez des personnes ≥ 65 ans séjournant en institution, ou (2) chez des personnes ≥ 75 ans non institutionnalisées. Efluelda® coûte plus cher (au patient et à la société) que les vaccins à dose standard. Voir aussi les « Commentaires du CBIP ».
- L'Agence européenne des médicaments (EMA)[1] émet chaque année des recommandations sur la **composition** des vaccins antigrippaux, en se basant sur les données collectées par l'Organisation Mondiale de la Santé.
- Les vaccins antigrippaux 2024-2025 seront répertoriés **sur notre site Web au mois de septembre** : voir le Répertoire 12.1.1.5.
- Comme pour la dernière saison grippale, les **pharmaciens** pourront vacciner contre la grippe cet automne. Les pharmaciens sont autorisés à prescrire un vaccin « à dose standard », qui sera remboursé pour les groupes à risque. Le vaccin « à haute dose » Efluelda® peut également être prescrit par un pharmacien, mais son remboursement n'est possible que sur demande d'un médecin prescripteur (chapitre IV, a priori). Le pharmacien peut administrer aussi bien un vaccin « à dose standard » qu'un vaccin « à haute dose ». (communication avec l'APB)

Avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) pour la saison grippale 2024-2025

- Le Conseil Supérieur de la Santé (Avis CSS 9831)[2] recommande, comme chaque année, de commencer la vaccination contre la grippe **à partir de la mi-octobre**, en fonction de la disponibilité des vaccins. Le CSS précise que chez les personnes éligibles aux deux vaccins, la vaccination contre la grippe et la vaccination contre la COVID-19 sont de préférence proposées ensemble (en deux sites d'injection distincts) pour des raisons opérationnelles.
- Comme chaque année, le CSS recommande fortement la vaccination des **groupes cibles prioritaires, en particulier des personnes à risque de complications liées à la grippe :** voir **+ Plus d'infos**.
- **Chez les personnes âgées de 18 à 65 ans qui ne font pas partie des groupes cibles susmentionnés, il est recommandé d'évaluer le besoin de vaccination « sur une base individuelle »**.
- **Le CSS ne marque pas de préférence pour un vaccin antigrippal particulier**. En ce qui concerne le vaccin à haute dose Efluelda®, le CSS déclare : « [...] *Par conséquent, le CSS n'est pas favorable à l'utilisation universelle du vaccin fortement dosé par rapport aux vaccins classiques, mais recommande que le médecin et le patient choisissent ensemble le vaccin fortement dosé sur une base individuelle et en tenant compte des critères de remboursement de l'INAMI. »* Voir aussi « Commentaires du CBIP ».

Commentaires du CBIP

- Nous n'avons pas trouvé de nouvelles études dans nos sources qui modifient le **Positionnement** des vaccins antigrippaux dans le **Répertoire (chapitre 12.1.1.5.)**[3] : *« Les vaccins antigrippaux actuellement disponibles confèrent une protection partielle contre le risque d'infection grippale (par exemple, dans une méta-analyse, ce risque passe de 6% à 2,4% chez les personnes âgées vaccinées). Globalement, leur effet est modeste, surtout au cours des saisons où la composition vaccinale n'est pas en adéquation suffisante avec les virus influenza circulants. Leur impact sur la morbidité et la mortalité reste incertain en raison de la qualité limitée des données*

disponibles. »

- Le CBIP mentionnait dans ses Folia de mars 2022 et Folia d'août 2022 qu'il n'y a pas de preuves solides de la supériorité du **vaccin à haute dose Efluelda®** dans la prévention de complications liées à la grippe, par rapport aux vaccins à dose standard. Une revue de la littérature la plus récente ne modifie pas cette affirmation. Une méta-analyse de Lee et al[4] (non évaluée par des pairs et dont 4 des 6 auteurs sont liés à la firme titulaire) comprend quelques nouvelles études, mais celles-ci sont de faible qualité (notamment une "étude de faisabilité" et une analyse a posteriori d'une étude discutée dans Folia de mars 2022) et elles ne permettent pas de tirer des conclusions. Les effets indésirables locaux et systémiques sont légèrement plus fréquents avec le vaccin à haute dose qu'avec les vaccins à dose standard, mais aucune donnée ne suggère une différence en termes de risque d'effets indésirables graves.
- Autant en termes d'efficacité que de coût, il reste important de vacciner en particulier les personnes à haut risque.
- **Note sur les antiviraux contre la grippe.** Nous n'avons trouvé aucune nouvelle étude sur l'**oséltamivir** dans nos sources. Une synthèse méthodique et méta-analyse de RCT, discutée dans les Folia d'août 2023, et la *Cochrane Review de 2014* [voir Folia de juillet 2014] soutiennent notre Positionnement dans le Répertoire (chapitre 11.4.2.) : « Les ***antiviraux*** *ont une place très limitée dans la prise en charge de la grippe et ne remplacent en aucun cas la vaccination annuelle contre la grippe chez les patients à risque ».* Le **baloxavir** a été retiré du marché en novembre 2023 (voir Folia de novembre 2023).
- Pour éviter la transmission des infections respiratoires, il reste essentiel d'appliquer en toutes circonstances et correctement les **mesures de précaution de base** : se laver régulièrement les mains au savon, observer une bonne hygiène en cas de toux et d'éternuement, et garder ses distances en cas de maladie.[5]

Sources

1 EMA. EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition. News du 26/03/2024.

2 Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Vaccination contre la grippe saisonnière : saison hivernale 2024-2025. CSS Avis 9831 (04/04/2024).

3 Veroniki AA et al. Trivalent and quadrivalent seasonal influenza vaccine in adults aged 60 and older: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 10 April 2024. doi: 10.1136/bmjebm-2023-112767

4 Lee JKH et al. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. Vaccine X 2023;14:100327 (doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100327)

5 Campagnes soutenues par le SPF Santé publique notamment : https://www.health.belgium.be/fr/sante/prenez-soin-de-vous/influences-de-lenvironnement/hygiene-des-mains et https://www.vousetesendebonnesmains.be/fr

Noms des spécialités concernées

- Vaccins antigrippaux : Alpharix-Tetra®, Influvac Tetra®, Vaxigrip Tetra® (vaccins influenza à dose standard, Répertoire) et Efluelda Tetra® (vaccins influenza à haute dose, Répertoire).
- Oséltamivir : Tamiflu® (Répertoire)

Le point sur la cladribine (Mavenclad®), 5 ans après sa commercialisation

La spécialité Mavenclad® (chapitre 12.3.2.4.3. Cladribine) a été commercialisée il y a 5 ans pour le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente. Dans cet article, nous faisons le point sur la **sécurité** de ce traitement oral de deuxième ligne. La cladribine est administrée sur une période de 2 ans, à raison de 2 semaines de traitement par an. En l'absence de poussée, aucun traitement n'est nécessaire les années 3 et 4.

Aucun nouveau résultat majeur n'est ressorti de l'évaluation finale des données de sécurité issues des études initiales menées en 2020 sur la cladribine dans la SEP[1]. Deux études sont en cours, évaluant la sécurité à long terme de la cladribine dans la SEP récurrente :

- Compte tenu de l'**effet immunomodulateur** de la cladribine, une étude se concentre principalement sur l'incidence des infections graves, de l'herpès zoster, de la tuberculose, de la leucoencéphalopathie multifocale progressive, d'autres infections opportunistes et des cancers[2].
- Une étude observationnelle a été initiée pour mieux comprendre**l'impact de la cladribine sur la grossesse** chez les patientes atteintes de SEP[3]. Dans les études cliniques avec la cladribine, on n'a pas observé de différences en ce qui concerne la grossesse entre le groupe cladribine et le groupe placebo[4]. Malgré la consigne d'utiliser une contraception, un total de 70 grossesses a été enregistré chez 62 femmes (cladribine : 49, placebo : 21). Au cours de la période à plus haut risque (grossesse pendant la prise de cladribine ou dans les 6 mois suivant la dernière prise), 16 grossesses ont été enregistrées. Sur ces 16 grossesses, on compte 3 naissances vivantes, 10 interruptions de grossesse, 2 avortements spontanés et 1 grossesse extra-utérine. Aucune grossesse n'a été associée à des malformations congénitales. Dans le groupe placebo, 11 grossesses ont été enregistrées pendant cette période, dont 5 naissances vivantes, 3 avortements spontanés, 2 interruptions de grossesse et 1 grossesse à issue inconnue.

Les modifications suivantes ont été apportées au RCP de la cladribine (Mavenclad®) :

- Une DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) a été envoyée en février 2022 en raison d'un risque accru de **lésions hépatiques**. Le RCP a été mis à jour avec de nouvelles mises en garde et précautions.
- **L'hypersensibilité à la cladribine** est fréquente. Cet effet indésirable a été ajouté dans le RCP. L'hypersensibilité se manifeste sous forme de prurit, d'urticaire, d'éruption cutanée et, dans de rares cas, d'œdème de Quincke.
- Jusqu'à récemment, il était recommandé d'utiliser une méthode barrière, en plus d'une contraception hormonale, pendant le traitement à la cladribine et jusqu'à 6 mois après. Cette double contraception était recommandée en raison de la possibilité d'une perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux suite à une interaction avec la cladribine. Les nouvelles données ne mettent toutefois pas en évidence d'interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente. Par conséquent, la recommandation d'une méthode barrière supplémentaire a été supprimée dans le RCP.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation :
Le risque de lésions hépatiques graves doit être pris en compte. Dans les années à venir, les résultats des études de sécurité en cours permettront de mieux cerner le profil de sécurité de la cladribine dans la sclérose en plaques.

Références

1 Leist T, Cook S, Comi G, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2020 Nov;46:102572.

2 Butzkueven H, Hillert J, Soilu-Hänninen M, et al. The CLARION study: first report on safety findings in patients newly initiating treatment with cladribine tablets or fingolimod for multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2023 Oct;39(10):1367-1374.

3 https://catalogues.ema.europa.eu/node/3490/administrative-details

4 Giovannoni G, Galazka A, Schick R, et al. Pregnancy Outcomes During the Clinical Development Program of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety. Drug Saf. 2020 Jul;43(7):635-643.

Le point sur l'ocrélizumab (Ocrevus ®), 5 ans après sa commercialisation

Ocrevus® (chapitre 12.3.2.4.2. Anticorps monoclonaux anti-CD20) a été commercialisé il y a 5 ans pour le traitement des formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) et pour le traitement de la SEP primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce. Il s'agit du premier et du *seul médicament approuvé pour la SEP primaire progressive* Dans cet article, nous examinons quelques nouvelles données de **sécurité** concernant l'ocrélizumab.

Le RCP mentionne désormais la possibilité de réaliser une perfusion plus rapide d'ocrélizumab à partir de la deuxième administration (perfusion de 2 h au lieu de 3,5 h), suite à une étude qui avait montré que l'incidence et l'intensité des réactions liées à la perfusion étaient conformes à celles des perfusions plus lentes. Des données supplémentaires ont été également été rajoutées au RCP concernant l'efficacité des vaccinations chez les patients sous ocrélizumab.

Une étude publiée en 2021 n'a constaté aucun nouvel effet indésirable majeur chez 5 680 patients atteints de SEP-R et de SEP-PP traités par ocrélizumab pendant une période allant jusqu'à 7 ans.[1] Le profil de sécurité est resté similaire dans les études d'extension et les études en situation réelle. Les données post-commercialisation ont également été incluses dans l'analyse. Aucune donnée ne suggère une augmentation de l'incidence de cancers par rapport à une population de référence atteinte de SEP ou à la population générale. On n'a pas non plus constaté d'incidence accrue du cancer du sein, ce qui constituait un sujet de préoccupation lors de l'approbation de l'ocrélizumab. À l'exception d'un seul cas, les cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive rapportés ont été attribués à des traitements antérieurs de la SEP (natalizumab ou fingolimod) et non à l'ocrélizumab. Dans une récente mise à jour de cette étude, présentée sous forme d'abstract, les chiffres relatifs aux infections graves et aux cancers (y compris le cancer du sein) sont restés stables après 9 ans de traitement, sans aucun nouveau signal de sécurité ou signal inattendu.[2] Dans de récentes revues Cochrane, il n'y a pas eu d'observations particulières concernant spécifiquement la sécurité de l'ocrélizumab.[3-5]

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:
Le profil de sécurité à long terme de l'ocrélizumab a fait l'objet d'études complémentaires, sans qu'aucun nouvel effet indésirable majeur n'ait été constaté.

Références

1 Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Neurology. 2021 Oct 19;97(16):e1546-e1559.

2 Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105308

3 Lin M, Zhang J, Zhang Y, et al. Ocrelizumab for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 18;5(5):CD013247.

4 Tramacere I, Virgili G, Perduca V, et al. Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Nov 30;11(11):CD012186.

5 Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Jan 4;1(1):CD011381.

Le point sur le sarilumab (Kevzara®), 5 ans après sa commercialisation

Kevzara® (chapitre 12.3.2.2.4.1 Sarilumab) a été commercialisé il y a 5 ans pour le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère**. Selon le RCP, il est indiqué en association au méthotrexate chez les patients ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Pour en savoir plus sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, voir nos Folia d'octobre 2020. Il n'y a pas de nouvelles indications approuvées (situation au 26/06/2024) pour cet inhibiteur de l'IL-6.

Le sarilumab a été autorisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sur la base de 2 RCT contrôlées par placebo et de 1 RCT ayant comparé le sarilumab avec l'adalimumab, un inhibiteur du TNF[1-3]. Les données de suivi après cinq ans de traitement ont confirmé les résultats, sans détecter aucun nouvel effet indésirable majeur[4,5].
L'Agence européenne des médicaments (EMA), qui réalise également des évaluations intermédiaires, conclut à l'existence d'une **relation causale** entre le sarilumab et les effets indésirables suivants repris dans le RCP : leucopénie, diverticulite et perforations gastro-intestinales. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients présentant ou non une diverticulite.

Risque d'infections et de cancer
Les inhibiteurs des IL peuvent exposer à un risque accru d'infections et peut-être aussi de cancer. Dans les Folia de septembre 2021 était discutée une synthèse méthodique et méta-analyse de plusieurs RCT, publiée en 2019, qui avait évalué différents inhibiteurs d'IL dans les maladies rhumatismales. Le nombre nécessaire pour nuire (NNN) était de 250 pour 1 cas de cancer supplémentaire par rapport au placebo sur une période de suivi médiane de 28 semaines. Davantage de données à plus long terme sont nécessaires, évaluant les différents inhibiteurs d'IL de manière spécifique.

Indications non (encore) autorisées par l'EMA
Le sarilumab est à l'étude pour plusieurs indications. Voici les mieux documentées.

- Le sarilumab a été approuvé par la FDA en juin pour **l'arthrite juvénile idiopathique**[6].
- Les études de phase III pour la polymyalgie rhumatismale et l'artérite à cellules géantes ont été interrompues prématurément en raison de l'impact de la pandémie de COVID-19[7,8]. Malgré cette interruption prématurée et en se basant sur les données qui avaient déjà été recueillies, la FDA a récemment approuvé le sarilumab comme premier médicament biologique utilisé dans l'indication **polymyalgie rhumatismale**[9].
- Le tocilizumab, un inhibiteur de l'IL-6, et, dans une moindre mesure, le sarilumab ont été étudiés dans les formes sévères de COVID-19[10,11]. Le RCP du tocilizumab mentionne désormais cette indication. Ce n'est pas le cas du sarilumab.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation :
Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté dans les études de suivi après un traitement prolongé au sarilumab. L'association entre le sarilumab et les effets indésirables rares que sont la diverticulite et les perforations gastro-intestinales est considérée comme causale sur la base des données actuellement disponibles.

Références

1 Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. Arthritis Rheumatol. 2015 Jun;67(6):1424-37.
2 Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis Rheumatol. 2017 Feb;69(2):277-290.
3 Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. Ann Rheum Dis. 2017 May;76(5):840-847.
4 Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. RMD Open. 2019 Aug 1;5(2):e000887.
5 Fleischmann R, Genovese MC, Maslova K, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab over 5 years in patients with rheumatoid arthritis refractory to TNF inhibitors. Rheumatology (Oxford). 2021 Nov 3;60(11):4991-5001.
6 The Medical letter. Sarilumab (Kevzara) for Polymyalgia Rheumatica. Med Lett Drugs Ther. 2024 May 13;66(1702):77-8 doi:10.58347/tml.2024.1702c
7 Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. N Engl J Med. 2023 Oct 5;389(14):1263-1272.

8 Schmidt WA, Dasgupta B, Sloane J, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with giant cell arteritis. Arthritis Res Ther. 2023 Oct 16;25(1):199.
9 Sarilumab (Kevzara) for Polymyalgia Rheumatica. Med Lett Drugs Ther. 2024 May 13;66(1702):77-8. doi:10.58347/tml.2024.1702c
10 REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502.
11 Mastrorosa I, Gagliardini R, Segala FV, et al. Sarilumab plus standard of care *vs* standard of care for the treatment of severe COVID-19: a phase 3, randomized, open-labeled, multi-center study (ESCAPE study). EClinicalMedicine. 2023 Mar 10;57:101895.

L'EMA dit non au lécanémab contre l'Alzheimer : pourquoi ?

Le 25 juillet 2024, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a émis un avis négatif concernant la demande d'autorisation du lécanémab (Leqembi®), un médicament contre la maladie d'Alzheimer.[1] Cette nouvelle a été largement relayée par les médias, certains affirmant que cet avis négatif était regrettable et qu'il s'agissait d'une occasion manquée pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
Pourquoi l'EMA a-t-elle émis un avis négatif ? Quelques explications ci-dessous.

L'EMA a émis un avis négatif parce que le bénéfice très limité en termes de ralentissement du déclin cognitif ne l'emporte pas sur le risque d'effets indésirables graves, en particulier d'hémorragies cérébrales (ARIA, voir plus loin).
L'EMA s'inquiète aussi du fait que le risque d'ARIA (voir plus loin) est plus prononcé chez les patients porteurs d'un gène particulier codant pour l'ApoE4. Le risque est le plus élevé chez les personnes ayant deux copies de ce gène, or ces personnes sont aussi connues pour être plus à risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Pour analyser le profil d'efficacité et de sécurité, l'EMA s'est appuyée sur les résultats de l'**étude CLARITY-AD**, une RCT de phase III publiée dans le *New England Journal of Medicine* et discutée en détail dans notre **article Folia de décembre 2022** : Le buzz autour du lécanémab chez les patients Alzheimer au stade précoce : des attentes qu'il faut tempérer. Voici les points clés de cette étude sur l'efficacité et la sécurité du lécanémab.

- **Efficacité**
  - Critère d'évaluation primaire : à 18 mois, le score CDR-SB (*Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*) s'était moins détérioré dans le groupe lécanémab (+1,21 point) que dans le groupe placebo (+1,66 point). **La différence dans la variation du score était de -0,45 sur une échelle de 0 à 18**, une différence statistiquement significative (IC à 95% de -0,67 à -0,23).
  - La pertinence clinique de cet effet est incertaine et même remise en question (éditorial du Lancet 2022, communiqué du BMJ 2022, et voir plus loin).
- **Effets indésirables** (lécanémab versus placebo):
  - **Réactions liées à la perfusion**: 26,4% (sévères dans 1,2% des cas) contre 7,4% (sévères dans 0% des cas).
  - **Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde impliquant un œdème (ARIA-E)**: 12,6% (symptomatiques dans 2,8% des cas, les principaux symptômes étant des céphalées, des troubles visuels et une confusion) contre 1,7% (symptomatiques dans 0% des cas).
  - **Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde impliquant des microhémorragies et une hémosidérose (ARIA-H)**: 17,3% (symptomatiques dans 0,7% des cas, le principal symptôme étant des vertiges) contre 9,0 % (symptomatiques dans 0,2% des cas).
  - Microhémorragies cérébrales: 14% contre 7,6%.
  - Macrohémorragies cérébrales: 0,6% contre 0,1%.
  - Les patients du groupe lécanémab ont été plus nombreux à **abandonner** le traitement en raison d'effets indésirables: 7% contre 3%.
  - Le Geneesmiddelenbulletin[2] signale que dans l'étude de suivi ouverte, trois patients sont décédés, possiblement des suites d'une ARIA, mais ceci est encore en cours d'investigation.

Commentaires du CBIP

- **L'efficacité clinique du lécanémab est très limitée et les risques sont réels.** Les auteurs d'un article paru dans le ***Geneesmiddelenbulletin***[2], une autre revue d'information indépendante, soutiennent que le lécanémab et deux autres anticorps monoclonaux (aducanumab et donanémab) n'ont pas de place dans le traitement de la maladie d'Alzheimer compte tenu de leur rapport bénéfice/risque défavorable (et, pour l'aducanumab, de son coût élevé aux États-Unis). L'aducanumab a d'ailleurs été retiré du marché américain début 2024 à l'initiative de la firme, après avoir été approuvé de manière controversée par la FDA en 2021 [voir aussi Folia de juillet 2021 à ce sujet], sans jamais avoir été remboursé par la suite, et à peine prescrit[3,4].
- Il est bien évident que la mise au point d'un traitement efficace contre la maladie d'Alzheimer est un espoir que partagent toute la communauté scientifique, les patients et leurs aidants proches. **Mais le fait que la médecine n'a jusqu'à présent trouvé aucune réponse substantielle à la maladie d'Alzheimer ne doit pas être utilisé comme argument pour répandre de faux espoirs parmi les patients et les aidants-proches**. C'est également ce que concluent et soutiennent plusieurs experts cités dans le communiqué du *British Medical Journal* du 29 juillet 2024.[5]

Sources

1 EMA. Refusal of the marketing authorisation for Leqembi (lecanemab).26 July 2024, EMA/337466/2024 - EMEA/H/C/005966

2 Schwarz E.P. Nieuwe geneesmiddelen bij Alzheimer.Werkzaamheid niet klinisch relevant.Gebu. 2024;58(6):e2024.6.8

3 Updates on New Alzheimer's Disease Drugs. Worst Pills, Best Pills. Newsletter article may, 2024

4 Dyer O. Aduhelm: Biogen abandons Alzheimer's drug after controversial approval left it unfunded by Medicare. BMJ 2024;384:q281 (doi: https://doi.org/10.1136/bmj.q281)

5 Mahase E. News. Lecanemab: European drug agency rejects Alzheimer's drug amid debate over efficacy and safety. BMJ 2024;386:q1692 (doi: https://doi.org/10.1136/bmj.q1692, Published 29 July 2024)

Arrêt de remboursement du Xarelto® 10, 15 et 20 mg (rivaroxaban) : que faire ?

Contexte

La firme Bayer a annoncé fin juin la fin du remboursement du Xarelto® (rivaroxaban) aux dosages de 10, 15 et 20 mg**à partir du 1er septembre 2024**. Le dosage de 2,5 mg reste quant à lui remboursable.[1]
Etant donné qu'il s'agit d'un médicament crucial, le CBIP souhaite communiquer à ce sujet.
La décision de Bayer fait suite à un conflit juridique entre la firme et le gouvernement sur les baisses de prix de la spécialité lorsque des équivalents génériques arrivent sur le marché (alors que la firme estime que les dosages de 10, 15 et 20 mg sont toujours sous brevet).

Il s'agit de la situation au 08/08/2024. Le CBIP communiquera sur d'éventuels changements.
Modification 16/08/2024: l'INAMI précise que lors du passage du rivaroxaban à un autre AOD, le remboursement de l'autre AOD peut être demandé sans avoir à demander au préalable l'arrêt de l'autorisation de remboursement du Xarelto®.

Implications pratiques pour le médecin (à partir du 01/09/2024)

- **Situation 1 : le patient possède une autorisation pour le Xarelto® 10, 15 et 20 mg qui est encore valable et :**
  - **Si vous prescrivez du Xarelto® :** le Xarelto® lui sera délivré en pharmacie mais ne sera plus remboursé à partir du 1er septembre 2024.
  - **Si vous prescrivez le générique ou en DCI (*Dénomination Commune Internationale*) :** le générique lui sera délivré en pharmacie et sera remboursé pour autant que son autorisation initiale de Xarelto® concerne l'un des paragraphes remboursés pour le générique (voir tableau ci-dessous).[2]
- **Situation 2 : vous effectuez une première prescription à un patient pour le rivaroxaban 10, 15 et 20 mg :**
  - **Si vous prescrivez du Xarelto® 10, 15 ou 20 mg :** la demande de remboursement ne doit pas être introduite étant donné que la spécialité n'est plus remboursée. Le pharmacien peut délivrer le Xarelto®, mais il ne sera pas remboursé pour le patient.
  - **Si vous prescrivez le générique :** vous pouvez introduire une demande de remboursement 'a priori' pour le générique. Après accord et prescription, le générique sera remboursé pour le patient.
- **Situation 3 : l'autorisation de remboursement du Xarelto® 10, 15 ou 20 mg du patient expire :**
  - Le Xarelto® 10, 15 et 20 mg n'étant plus remboursé au 1er septembre 2024, il n'y a pas de prolongation du remboursement possible.
  - Pour avoir un remboursement, il est nécessaire de faire une nouvelle demande d'autorisation 'a priori' pour le remboursement du générique si la demande concerne l'un des paragraphes repris pour le générique (voir tableau ci-dessous) ainsi qu'une prescription pour le générique.
- **Situation 4 : vous décidez de passer le patient vers un autre anticoagulant oral direct (AOD) :**
  - Vous devez faire une demande de remboursement pour ce médicament. Dans ce cas particulier, il a été rendu techniquement possible d'introduire cette demande sans avoir à demander au préalable l'arrêt de l'autorisation de remboursement du Xarelto® 10, 15 ou 20 mg. Il ne peut y avoir de cumul d'autorisations.
  - Pour un aperçu des indications des autres anticoagulants oraux directs, voir rubrique indications duchapitre 2.1.2.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD).

Implications pratiques pour le pharmacien (à partir du 01/09/2024)

- **Si le patient se présente avec une ordonnance de Xarelto® 10, 15 ou 20 mg :**
  - En Belgique, le pharmacien n'est pas autorisé à effectuer des substitutions (à l'exception des antibiotiques et antimycosiques en cas d'affections aiguës). Dès lors, vous devez respecter la prescription et délivrer le Xarelto® (qui ne sera pas remboursé au patient).
  - Orientez le patient vers son médecin traitant ou son spécialiste afin que ce dernier puisse lui faire une prescription de rivaroxaban générique ou d'un autre anticoagulant oral direct si le remboursement est souhaité.

Différences de remboursement entre Xarelto® et les génériques

Début juillet, des génériques étaient disponibles aux dosages de 10, 15 et 20 mg mais leur distribution par les grossistes semble incertaine (situation au 08/08/24). Ceux-ci sont remboursables, **mais pas pour tous les paragraphes du chapitre IV pour lesquels le Xarelto® était remboursé** (voir tableau ci-dessous).
Cependant, la grande majorité des patients sont éligibles au remboursement.

<table>
<tr><th>Xarelto® 10 mg</th><th>Rivaroxaban générique 10 mg</th></tr>
<tr><td colspan="2">
• Boites de 10 et 30 comprimés
– Remboursé au chapitre IV§5150000 (a priori) : prévention post-opératoire des événements thromboemboliques veineux (ETEV) selon certains critères.
• Boites de 98 comprimés
– Remboursé au chapitre IV§6390000 (a priori) : traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë OU prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récidives de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) OU prévention secondaire à long terme des récidives de TVP et d'EP, selon certains critères.
– Remboursé au chapitre IV§7450000 (a priori) : traitement de l'embolie pulmonaire (EP) aiguëOU prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récidives de TVP et d'EPOU prévention secondaire à long terme des récidives de TVP et d'EP, selon certains critères.
</td></tr>
<tr><th>Xarelto® 15 mg et 20 mg</th><th>Rivaroxaban générique 15 et 20 mg</th></tr>
<tr><td colspan="2">
• Remboursé au chapitre IV§6330000 (a priori) : chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non-valvulaire en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique selon certains critères (différents de ceux du §12830200) : § non repris pour la boite 15 mg de 42 comprimés.
• Remboursé au chapitre IV§6390000 (a priori) : traitement de la TVPOU prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récidives de TVP et d'EP OU prévention secondaire à long terme des récidives de TVP et d'EP, selon certains critères.
• Remboursé au chapitre IV§7450000 (a priori) : traitement de l'EP aiguëOU prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récidives de TVP et d'EP OU prévention secondaire à long terme des récidives de TVP et d'EP, selon certains critères.
</td></tr>
<tr><td>
Uniquement pour Xarelto® 15 et 20 mg :
• Remboursé au chapitre IV§12830200 (a priori) : chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, selon certains critères (différents de ceux du §6330000) : § non repris pour la boite 15 mg de 42 comprimés.
• Remboursé au chapitre IV§12830300 (a priori) : traitement de la TVP aiguë OU traitement prolongé pour la prévention secondaire après une TVP aiguë, chez les patients < 18 ans et selon certains critères.
• Remboursé au chapitre IV§12830400 (a priori) : traitement de l'EP aiguë OU traitement prolongé pour la prévention secondaire après une EP aiguë, chez les patients < 18 ans et selon certains critères.
</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>Rivaroxaban générique 15 mg + 20 mg
49 comprimés</td></tr>
<tr><td></td><td>
• Remboursé au chapitre IV§6390000 (a priori) : traitement de la TVP aiguë OU prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récidives de TVP et d'EP OU prévention secondaire à long terme des récidives de TVP et d'EP, selon certains critères.
• Remboursé au chapitre IV§7450000 (a priori) : traitement de l'EP aiguë OU prolongation du traitement pour la prévention secondaire des récidives de TVP et d'EP OU prévention secondaire à long terme des récidives de TVP et d'EP, selon certains critères.
</td></tr>
</table>

Sources

1 Communiqué de la firme Bayer à destination des médecins et pharmaciens.

2 INAMI. Remboursement des spécialités pharmaceutiques du chapitre IV et VIII : modèles d'autorisations et validité. Consulté le 26 juillet 2024.

Le Répertoire "édition 2024" : dernière série de chapitres mis à jour

La révision annuelle du Répertoire se fait progressivement, par étapes successives réparties sur l'année. Les deux premières séries de chapitres ont déjà été révisées et publiées en ligne en janvier et avril 2024. C'est aujourd'hui le tour de la troisième et dernière série, à savoir les chapitres : **Introduction**, **Sang et coagulation, Gynéco-obstétrique, Douleur et fièvre, Système nerveux, Oto-rhino-laryngologie et Médicaments divers**.

Comme chaque année, cette mise à jour a été réalisée avec l'aide de nombreux experts (voir plus loin). Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d'utilisation et fondement scientifique du Répertoire).

Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous (voir « + plus d'infos »).

Remerciements aux experts

Lors de la révision annuelle, les différents chapitres du Répertoire sont relus par des experts en chaque matière. Nous avons demandé aux experts de déclarer les intérêts qui pourraient mener à des conflits d'intérêt.Nous remercions les experts qui nous ont envoyé leurs commentaires pour « l'édition 2024 » du Répertoire :

K. Allegaert, J-F Baurain, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, D. Bijl, E. Bottiau, K. Boussery, S. Callens, P. Carillo-Santisteve, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Keyser, E. De Leenheer, G. De Loof, P. De Paepe, A. De Sutter, E. Delgrange, T. Deltombe, J. Devulder, N. D'Haeze, P-H Deprez, P. Depuydt, D. Duprez, P. Durez, K. Everaert, B. Keymeulen, G. Laekeman, H. Lapeere, J. Lasudry, R. Lefebvre, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, C. Martin, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, M. Ponchon, D. Reckelbus, H. Reychler, T. Roisin, S. Rottey, P. Schestraete, J. Schoenen, S. Smet, J-P Thissen, B. Tombal, G. Top, G. T'Sjoen, J. Van Acker, L. Van Bortel, S. Van Daele, L. Vansnick, S. Van Wessel, M. Van Winckel, H. Verhelst, H. Verstraelen, K. Verstraete, J. Warlin, R. Westhovens, C. Wyns.

Nous vous prions de nous excuser si nous avons oublié de mentionner quelqu'un.
Note : les noms des experts figurent aussi dans l'introduction du Répertoire sur notre site web.

Nouvel e-learning : Folia Quiz – Eczéma atopique

Quelle est la prise en charge de base de l'eczéma atopique ? Comment prévenir les **récidives** ? Quelle est la place des **dermocorticoïdes** ? Et des **immunomodulateurs topiques** ?

Testez vos connaissances sur la prise en charge de l'eczéma atopique à travers plusieurs cas pratiques, en vous aidant des articles Folia : « *Traitement local de l'eczéma atopique* » et « *Eczéma chez les enfants : quel émollient choisir ?* ».

Faites le Folia Quiz été 2024, et offrez à vos patients atteints d'eczéma atopique un accompagnement optimal.

Durée totale : 30 minutes**.**
Une **accréditation** est prévue pour les médecins, les pharmaciens et les pharmaciens hospitaliers.
Une fois inscrit·e, vous avez accès **gratuitement** à toutes nos formations en ligne .

Nouveautés médicaments août 2024

Nouveauté en première ligne
- nirsévimab (Beyfortus®▼): prévention des infections dues au VRS

Nouveautés en médecine spécialisée
- angiotensine II (Giapreza®▼): traitement de l'hypotension lors d'un choc
- elranatamab (Elrexfio®▼): traitement du myélome multiple
- ustékinumab biosimilaire (Uzpruvo®): traitement de certaines formes du psoriasis et de la maladie de Crohn

Arrêts de remboursement
- épinéphrine (Adrenaline Sterop® et Adrenaline (Tartrate) Sterop®)
- rivaroxaban (Xarelto®)

Arrêts de commercialisation
- diflucortolone + isoconazole (Travocort®)
- éfavirenz (Efavirenz Mylan®)
- penciclovir (Vectavir®)
- pralsétinib (Gavreto®)

Indisponibilités critiques
- olanzapine pour injection IM (Zypadhera®)

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/1,73m^2).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m^2), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 26 juillet 2024. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de septembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 30 août 2024

Nouveauté en première ligne

nirsévimab (Beyfortus®▼)

Le **nirsévimab** (**Beyfortus®▼**, chapitre 11.4.2., injection intramusculaire dans le muscle de la cuisse), un anticorps monoclonal humanisé contre le virus respiratoire syncytial (VRS) est désormais commercialisé. Il a pour indication la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS (RCP).[1]

Commentaire du CBIP

Le nirsévimab montre, dans les études, une efficacité dans la réduction des infections et hospitalisations liées au VRS mais ces études comportent certaines limitations.

Davantage de données sont nécessaires concernant l'impact sur les enfants des mères vaccinées contre le VRS ainsi que sur l'efficacité sur plusieurs saisons.

Un article Folia a été consacré au nirsévimab et reprend plus en détail les études évoquées, voir Folia d'août 2024. L'article aborde également les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé concernant la prévention du VRS chez les nourrissons.

Posologie : 1 injection dans le muscle de la cuisse.

Coût : 777,44€, remboursé en (voir conditions de remboursement et formulaire).

Nouveautés en médecine spécialisée

angiotensine II (Giapreza®▼)

L'**angiotensine II** (**Giapreza®▼**, chapitre 1.9.1., perfusion intraveineuse, usage hospitalier) a pour indication le traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique ou tout autre choc distributif avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat, l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs disponibles (RCP).
L'angiotensine II doit être administrée en perfusion intraveineuse **sous surveillance étroite**.
En raison du risque thromboembolique suite à son administration, une **prophylaxie des événements thromboemboliques veineux doit être utilisée**. En cas de contre-indication à la prophylaxie médicamenteuse, une prophylaxie non-médicamenteuse peut être instaurée.[1]

Posologie : posologie initiale recommandée: 20 ng/kg/minute.[1]

Coût : 12 860€ pour 10 flacons d'1mL (à 2,5mg/mL).

elranatamab (Elrexfio®▼)

L'**elranatamab** (**Elrexfio®▼** , chapitre 13.3.3., injection sous-cutanée sous supervision) a pour indication le traitement des patients adultes atteints de **myélome multiple en rechute et réfractaire**, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement (RCP).[1]
Il expose à un risque de **syndrome du relargage des cytokines** (SRC) ainsi qu'à un **syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires** (ICANS). Son administration doit, de ce fait, se faire sous la supervision d'un professionnel de la santé.
Une carte de surveillance expliquant les symptômes du SRC et de l'ICANS est mise à disposition des patients (voir matériel Risk Minimization Activities (RMA)).

Posologie : administration selon un schéma posologique d'escalade, voir RCP.[1]

Coût : 3088€ pour le flacon d'1,1mL et 5334€ pour le flacon d'1,9mL.

ustékinumab (Uzpruvo®)

Uzpruvo®, un médicament biosilimaire au Stelara®, (**ustékinumab,** chapitre 12.3.2.2.5., voie sous-cutanée) un anticorps monoclonal inhibiteur d'interleukines IL-12/IL-23, est désormais commercialisé. Il a pour indications (selon le RCP):
- Le traitement du **psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes et enfants ≥ 6 ans** chez qui les autres traitements systémiques n'ont pas montré d'efficacité suffisante ou ne peuvent être administrés.
- Le traitement de **l'arthrite psoriasique chez les adultes** lorsque les *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's) n'ont pas montré une efficacité suffisante; il peut être administré seul ou avec du méthotrexate.
- Le traitement de la **maladie de Crohn modérée à sévère**, lorsque les autres traitements n'ont pas été suffisamment efficaces ou ne peuvent pas être administrés.[1]
Pour le traitement de la maladie de Crohn, une première dose d'ustékinumab doit être instaurée par voie intraveineuse. Uzpruvo® n'étant disponible que par voie sous-cutanée, un autre produit contenant la même substance active doit être utilisé. Ensuite, Uzpruvo® peut être administré par voie sous-cutanée à la 8ème semaine suivant la première dose intraveineuse.[2]

Posologie : voir RCP.[2]

Coût : 1404,71€, remboursé en (voir conditions de remboursement et formulaire).

Arrêts de remboursement

épinéphrine (Adrenaline Sterop® et Adrenaline (Tartrate) Sterop®)

L'Adrenaline Sterop® (chlorhydrate d'épinéphrine) et l'Adrenaline (Tartrate) Sterop® (hydrogénotartrate d'épinéphrine) ne sont désormais plus remboursées. L'épinéphrine est indiquée dans le traitement du choc anaphylactique, de réaction allergique grave et en réanimation cardio-pulmonaire. Il n'existe plus de spécialités remboursées à base d'épinéphrine sous forme d'ampoules, voir 1.9.1. Médicaments de l'hypotension aiguë.

rivaroxaban (Xarelto®)

La firme Bayer a annoncé la fin du remboursement du Xarelto® aux dosages de 10, 15 et 20 mg à partir du 1er septembre 2024. Des génériques remboursables semblent désormais disponibles, voir 2.1.2.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD). **Un article plus détaillé reprenant les modalités pratiques est disponible, voir Folia d'août 2024.**

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

diflucortolone + isoconazole (Travocort®)

L'association en crème de diflucortolone et d'isoconazole (Travocort®) n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication le traitement des affections mycosiques superficielles de la peau, caractérisées par des phénomènes cutanés fortement inflammatoires ou eczémateux (synthèse du RCP).
D'autres crèmes contenant un corticostéroïde et un antimycosique existent, voir 15.2.5 Associations avec des corticostéroïdes. Cependant, comme mentionné dans le Répertoire, l'association d'un corticostéroïde avec un antimycosique ne repose pas sur des données probantes. De plus, l'effet anti-inflammatoire du corticostéroïde peut faire croire à la guérison alors que l'infection mycosique n'est pas éliminée.

éfavirenz (Efavirenz Mylan®)

La spécialité à base d'éfavirenz (Efavirenz Mylan®), en arrêt temporaire de commercialisation depuis 2022, ne sera plus commercialisée. Il s'agissait de la dernière spécialité à base d'éfavirenz, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse indiqué dans le traitement du VIH. Des alternatives existent, voir 11.4.3.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

penciclovir (Vectavir®)

La crème à base de penciclovir (Vectavir®) n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication le traitement de l'herpès labial. La place des traitements topiques antiviraux est limitée, leur efficacité n'est pas bien établie. Si un traitement local est toutefois instauré, le premier choix sera de l'aciclovir 5% selon la BAPCOC, voir 15.1.4. Antiviraux.

pralsétinib (Gavreto®)

La spécialité à base de pralsétinib (Gavreto®) n'est plus commercialisée. Ce médicament était indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique (synthèse du RCP). Le selpercatinib a la même indication , voir 13.2.2.11. Divers inhibiteurs de protéines kinases.

Indisponibilités critiques

olanzapine pour injection IM (Zypadhera®)

Dans nos précédents Folia, nous avions évoqué l'indisponibilité critique du Zypadhera®, un médicament utilisé dans le traitement de la schizophrénie. L'agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) avait émis des recommandations concernant cette indisponibilité, voir Folia de février 2024. La disponibilité étant toujours limitée et critique, la Task Force de l'AFMPS a mis à jour ses recommandations (voir communiqué de l'AFMPS du 05/08/2024).

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

nirsévimab

1. Résumé des caractéristiques du produit. Beyfortus®. Consulté le 16 juillet 2024.

angiotensine II

1. Résumé des caractéristiques du produit. Giapreza®. Consulté le 19 juillet 2024.

elranatamab

1. Résumé des caractéristiques du produit. Elrexfio®. Consulté le 16 juillet 2024.

ustékinumab

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR. Uzpruvo®. Consulté le 24 juillet 2024.https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uzpruvo.
2. Résumé des caractéristiques du produit. Uzpruvo®. Consulté le 24 juillet 2024.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.